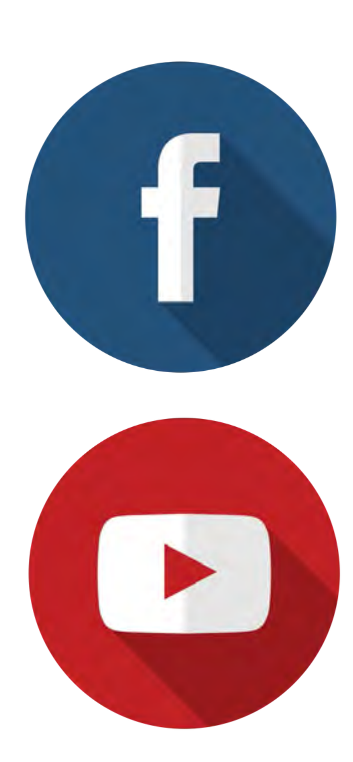
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







Faculté de médecine d'Alger

Module de génétique/ Dr Boudiaf Benaferi R.

Structure et organisation de l'ADN
(Acide désoxyribonucléique) :

I/ Définition/Généralités :

L'ADN constitue le patrimoine génétique de la quasi-totalité des espèces vivantes (Sauf certains virus à ARN).
Il est transmis de génération en génération.
Le message transmis par l'ADN spécifie la reproduction et le fonctionnement de chaque organisme vivant.
Chez les eucaryotes, on retrouve la quasi-totalité de l'ADN dans le noyau . Chez les procaryotes, l'ADN est circulaire et baigne directement dans le cytoplasme.
L'ADN appartient à la famille chimique des acides nucléiques (ATP, ADP…).C'est un grand polymère défini par une séquence linéaire d'unités simples répétées.

II/ Structure de l'ADN :

II.A. Structure primaire

L'ADN est un polynucléotide. L'unité de base est le nucléotide ou plus précisément désoxyribonucléotide. (shéma1)
Ce dernier est formé par :

II.A.a. Les bases azotées : Bases pyrimidiques ou puriques.(schéma2)

1- Bases pyrimidiques :

Représentée par la cytosine (C) et la thymine (T).
Elles sont formées par un noyau aromatique hexagonal (6 atomes) avec 4C (carbones) et2N(azotes).

La cytosine porte une fonction cétone(C=O) au C2 et une fonction amine(NH2) au C4. La thymine (Uracile méthylé) porte 2 fonctions cétone au niveau du C2 et C4 et une fonction méthyle (CH3)au niveau du C5.

2 -Bases puriques :

Représentées par l'adénine (A) et la guanine (G).
Elles sont formées par 2 noyaux cycliques accolés ; un à 6 atomes et l'autre à 5 atomes (pentagonal) ayant 2 carbones en commun au milieu.
L'adénine porte une fonction amine au niveau de C6 et c'est la seule base dépourvue d'oxygène alors que la guanine porte une fonction amine au niveau de C2 et une fonction cétone au C6.

II.A.b. sucre :

C'est un pentose : le désoxyribose.

II.A.c. Groupement phosphate : Acide phosphorique (H_3PO_4 / PO_4^{--}).

II.A.d. Agencement : (schéma3)

Ces éléments s'agencent de la manière suivante pour former la structure primaire de l'ADN :
• Le groupement phosphate se lie au sucre au niveau du C5' (Liaison phospho-ester) et la base azotée se lie au C1' avec une liaison N-osidique.
• Chaque nucléotide se lie a un autre de la façon suivante :
Le premier nucléotide se lie au groupement phosphate du 2ème au niveau de C3' ainsi de suite formant une succession de liaison 3'-5' phosphodiester, ce qui va donner un enchaînement linéaire qui constitue la structure primaire de l'ADN.

Remarque:
Par convention, le sens d'un brin d'ADN commence par l'extrémité 5' phosphate libre et se termine par l'extrémité 3'-OH libre du dernier nucléotide.
Le nucléotide se décompose en nucléoside (Base + sucre) et un acide phosphorique donc le nucléotide d'ADN est un nucléoside monophosphate.

II.B. Structure secondaire : (schéma 4)

In vivo, l'ADN se présente sous la forme d'un double brin dont chaque brin présente une orientation opposée.
Les brins sont maintenus par des liaisons hydrogènes"H" qui s'établissent entre les bases azotées.
L'adénine se lie toujours à la thymine avec 2 liaisons H, alors que la guanine se lie avec 3 liaisons H avec la cytosine.
Cette liaison peut être facilement rompue par la chaleur ou les agents chimiques.
Les 2 brins d'ADN sont dits complémentaires et anti-parallèles (sens opposés).
On oriente toujours les brins selon la direction 5'-3' qui respecte l'orientation des sucres.

On compare l'ADN double brin à une échelle dont les montants constituent le squelette sucre-phosphate et les marches constituent les paires de bases. (schéma 5)

L'échelle va se tordre pour donner la fameuse configuration en double hélice représentant ainsi la structure secondaire de l'ADN.

• Les différentes formes de l'ADN : (schéma 6)

Il existe plusieurs formes(isoformes) d'ADN chez les eucaryotes.
Ils différent essentiellement par le nombre de nucléotides par tour d'hélice et par la distance entre 2 bases azotées adjacentes.

1- ADN B :

c'est la forme physiologique et la plus fréquente de l'ADN et c'est elle qui a été décrite par Crick et Watson(prix nobel en 1962).
C'est une double hélice droite. L'appariement des bases conduit à la formation d'un grand et petit sillon.
- La distance entre deux bases successives est de 0.34 nm.
- La longueur d'un tour complet de spire est de 3.4nm (10bases par tour de spire).

2- ADN A :

Forme rare ;correspond a de l' ADN cristallisé en cas de déshydratation.
C'est une double hélice à enroulement droit contenant des bases très inclinées constituant une hélice plus courte et plus large que la précédente. Son pas (le tour de spire) est de 2.8nm.

3- ADN Z :

Forme a enroulement gauche. La distance entre 2 bases adjacentes est de 0.77nm.

Le squelette sucre-phosphate de la double hélice à une forme en zigzag.
Elle est parfois retrouvée sous certaines conditions. Son intérêt exact n'est pas encore connu.

4- ADN C :

Ressemble a l'ADN B avec un tour de spire de 3.3nm et 9 paires de bases par tour de spire.

5- ADN D :

Obtenu par synthèse, ne contient pas de G-C.

6- ADN P :

Retrouvé chez le virus Pfl. 3.62 paires de bases par tour de spire. Moins compact que B, les groupements phosphates sont à l'interieur, les bases azotées sont serrées contre la surface externe de l'hélice.

II.C. Structure tertiaire :

L'ADN est étroitement lié à certaines protéines pour qu'elle soit condensée au maximum.
Dans le cas contraire, elle ne tiendrait pas dans le noyau (Si on déroulait l'ADN humain, il mesurerait 1.8m).
La liaison entre l'ADN et les protéines va nous donner la structure tertiaire.
Elle représente en faite : La fibre chromatinienne.
Les principales protéines associées à l'ADN sont des protéines basiques caractérisées par leur richesse en lysine et argenine ; c'est les HISTONES

• On en distingue 5 types chez l'Homme : H1, H2a, H2b, H3, H4.

Lorsqu'on isole la fibre chromatinienne, elle apparaît comme un « collier de perles » dont le fil serait l'ADN reliant des structures nommées nucléosomes.
Un nucléosome comporte un octamère d'histones constitué de 2 molécules de chacune des protéines histones suivantes : H2a, H2b, H3, H4 et un segment d'ADN de 200 paires de bases.
On peut subdiviser le nucléosome en :
• Un noyau nucléosomique représenté par l'octamère ainsi qu'un segment d'ADN de 140 paires de bases qui fait un tour et ¾ autour de l'octamère.
• Deux liens internucléosomiques : c'est les 2 segments d'ADN qui relient les 2 noyaux nucléosomiques (30 paires de bases de chaque côté).
Le nucléosome représente le 1er degré de condensation de l'ADN, on parle de la fibreA.(schéma 7)

Le 2ème degré de condensation est l'enroulement d'une succession de nucléosomes en un segment hélicoïdal pour former une fibre solénoïde, on parle alors de fibreB. (schéma 8)
La condensation fait intervenir les histones H1 qui agissent au niveau des liens internucléosomiques.

Le degré final de condensation est dû à l'enroulement des fibres solénoïdes en super boules.(schéma 9)

III/ Chromatine inter phasique :

III.A. Morphologie : (schéma 10)

La chromatine est constituée par l'ADN organisé en fibres nucléosomiques. Selon le type cellulaire, elle peut apparaître au M.O après coloration soit en grosses mottes régulières, en petite motte, en granulations fines…
La finesse de la chromatine exprime le degré d'activité de la cellule.
Pendant la division cellulaire, la chromatine va se condenser pour former le chromosome.

On peut subdiviser la chromatine en : hétérochromatine et euchromatine.

III.A.a. Hétérochromatine :

Représente 80 à 90% de l'ADN nucléaire. C'est une chromatine dense qui est non-transcrite (ADN inactif globalement répétitif), à réplication tardive.

Elle a la structure solénoïde .Elle est très riche en H1 et existe sous 2 formes :

• **Constitutive :**

ADN non génique (pas de gènes). Il existe autour des centromères, au niveau des télomères, des satellites(constrictions secondaires) et à l'extrémité du bras long du chromosome Y.

• **Facultative :**

Contient des gènes réprimés. La séquence des gènes réprimés diffère d'un type cellulaire à un autre. C'est ce mécanisme qui provoque la différenciation cellulaire.

Exemple :

Le gène de la cytokeratine qui est exprimé dans les kératinocytes et réprimé dans les fibroblastes. Egalement la quasi-totalité d'un des chromosomes X chez une femme est réprimé et forme le corpuscule de Barr (Structure dense biconvexe plaqué contre la face interne de la membrane nucléaire).

III.A.b. Euchromatine :

Non visible en microscopie optique. C'est des fibres chromatiniennes déspiralisées.
C'est de l'ADN actif génétiquement, non répétitif, à réplication précoce.
Elle correspond à des molécules d'ADN en cours de transcription ou de réplication.

III.B. Biochimie : (schéma 11)

Le contenu du noyau est constitué de :

• 50% de protéines non histone.
• 23% histone.
• 23% ADN.
• 4% ARN.

Les histones peuvent subir plusieurs modifications : phosphorilation, méthylation, acétylation…… .
Elles jouent un rôle dans la régulation de l'expression des gènes.
H1 est en quantité importante au sein de l'hétérochromatine et peut subir une phosphorilation pour donner une compaction accrue de la chromatine.
Les protéines non histones sont :

• Protéines acides exp : protéine de structuration du noyau ; les lamines (dans le cytosquelette et permettent de fixer les télomères).
• Protéines enzymatiques : ADN polymérase (réplication de l'ADN) et ARN polymérase (Transcription de l'ADN).
• Protéines de la régulation de la transcription exp : protéine en doigt de Zinc, protéine a Leu Zipper.
• Protéines pénétrant temporairement dans le noyau exp : Ubiquitine qui dégrade les protéines altérées.

IV/ Organisation de l'information génétique :

* Génome d'une espèce :

L'ensemble de l'ADN contenu dans une cellule d'une espèce constitue le génome.
- Chez les eucaryotes, la quasi-totalité du génome se retrouve dans le noyau. Toutefois une petite quantité d'ADN est retrouvée dans la mitochondrie (génome mitochondrial).

- Alors que chez les procaryotes, en plus de leur génome qui est représenté par l'ADN circulaire baignant dans le cytoplasme, on retrouve le génome plasmidique.

* Taille du génome : "valeur C"

Elle est définie comme la quantité d'ADN présente dans les gamètes (haploïdes) d'une espèce donnée.
Les mesures sont en général effectuées sur les spermatozoïdes afin d'éviter toute variation de la teneur en ADN qui ont lieu lors du cycle cellulaire de la cellule somatique.
Cette quantité d'ADN étant stable pour une espèce donnée elle représente : La valeur C.
Cette valeur peut être exprimée soit en nombre de paires bases $^{+++}$ ou en quantité de poids de l'ordre du picogramme ou en masse moléculaire en Dalton (1da=1.67x10-24 g) ou enfin en unité de longueur (µm).
La taille d'un génome varie de 10^3 à 10^{11} paires de bases (10^9 pour l'être humain).

C'est les virus et les plasmides qui possèdent les plus petits génomes, de l'ordre de 10^3.
Après viennent les procaryotes avec 10^6 enfin les eucaryotes qui varient de 10^5 à 10^{11}.

Le génome des mitochondries est de l'ordre 10^5.

Remarque:
Il n'y a pas de corrélation simple entre la "valeur C" et la complexité d'un organisme.

* Classes d'ADN : (schéma 12)

• Pseudo gène :
Structure qui ressemble à un gène donné mais non fonctionnel.
Exp : Pseudo gène de la famille des globines.
• ADN satellite :
Séquence de 100 à 6500 paires de bases répétées en tandem (l'un après l'autre).
• ADN minisatellite :
10 à 20 paires de bases répétées en tandem.
• ADN microsatellite :
2 à 5 paires de bases répétées en tandem.
• Line :
Séquences répétées dans le génome, 6500 et plus.
• Sine :
Séquences répétées dans le génome :de l'ordre de 300 paires de bases.
Exp : Séquence Alu.
• Elément LTR (Long terminal repeat)
• Transposons d'ADN
• Chez les procaryotes, la majorité de l'ADN est codante et la séquence d'un gène ne comporte pas de partie non codante.

*Les gènes :

- Définition

C'est l'unité de l'hérédité. C'est une séquence d'ADN qui est nécessaire à la synthèse d'un produit fonctionnel.

- Structure d'un gène : (schéma 13).

-Classification des gènes

Selon leur fonction, les gènes sont divisés en:
• Gène de structure :exp insuline
• Gène régulateur :synthèse d'une protéine qui régule l'expression ou l'inhibition d'autres gènes.

On peut également les classer selon le nombre de leurs copies :
• Gènes uniques ou quasi-unique : C'est la plus grande majorité des gènes ex : Gène qui code pour l'insuline.
• Les familles de gène : C'est des gènes qui codent pour des protéines grossièrement analogues. exP : Gènes de la globine ainsi que les gènes de la myosine et actine.
• Les super-famille des gènes : regroupent les gènes dont l'homologie est partielle mais conservent des séquences fonctionnelles superposables. Exp : La superfamille des Ig (immunoglobuline).

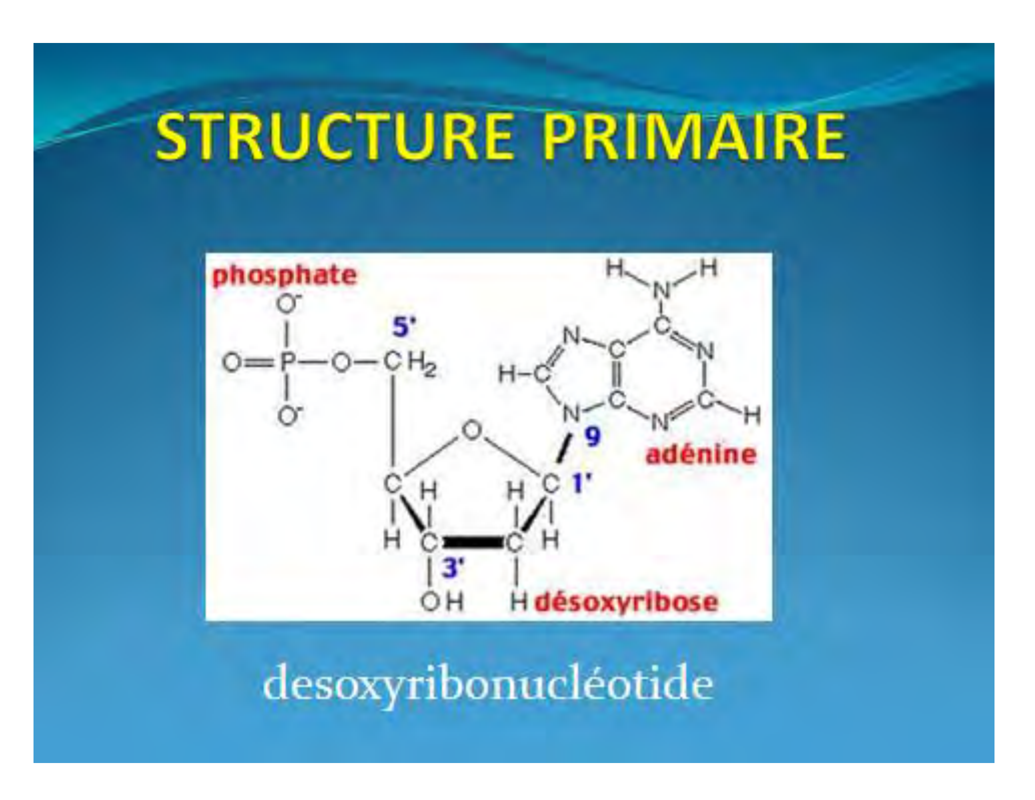


Schéma1

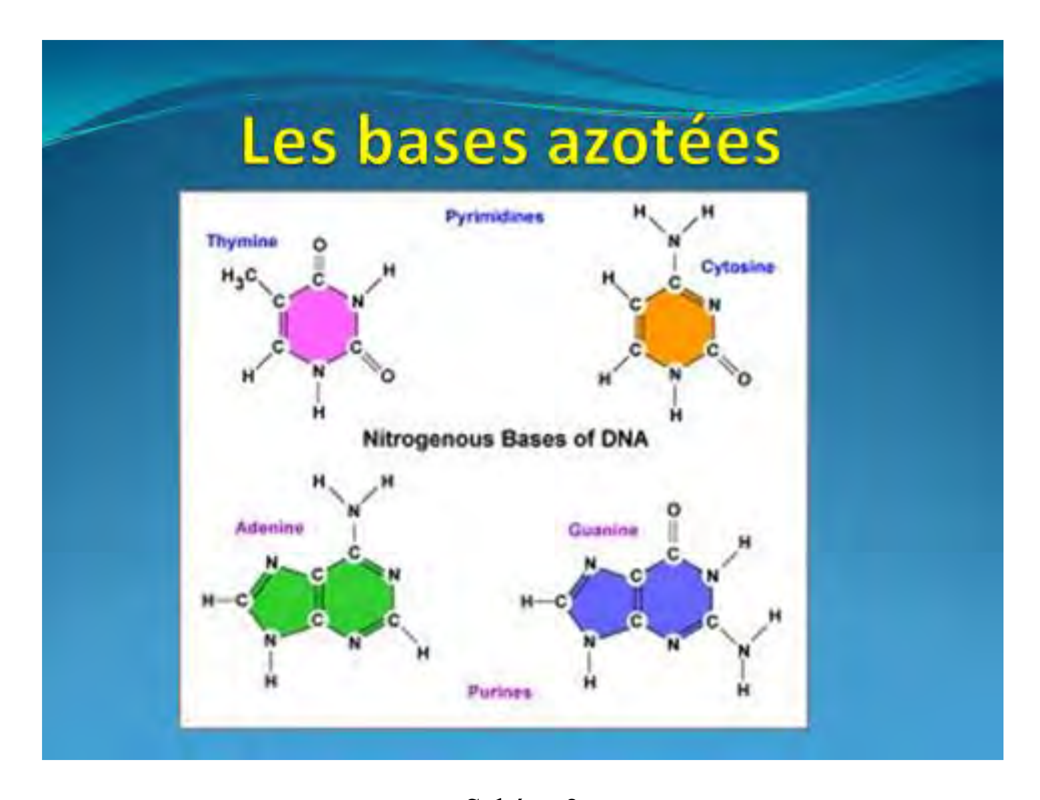


Schéma2

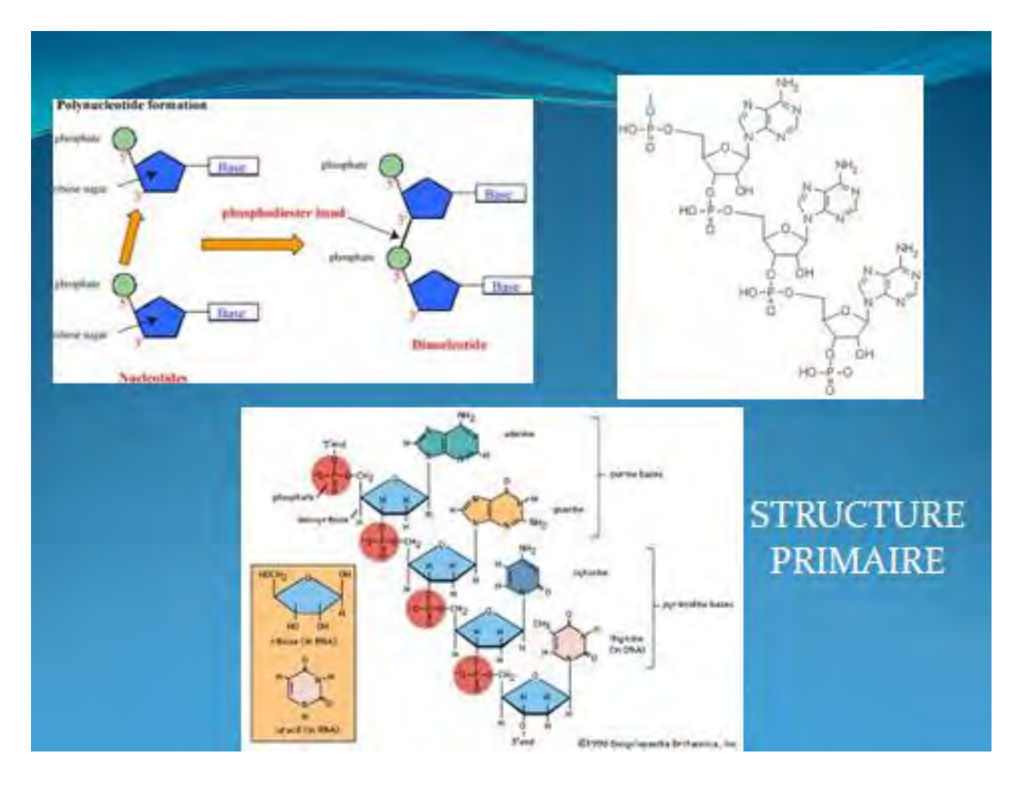


Schéma 3

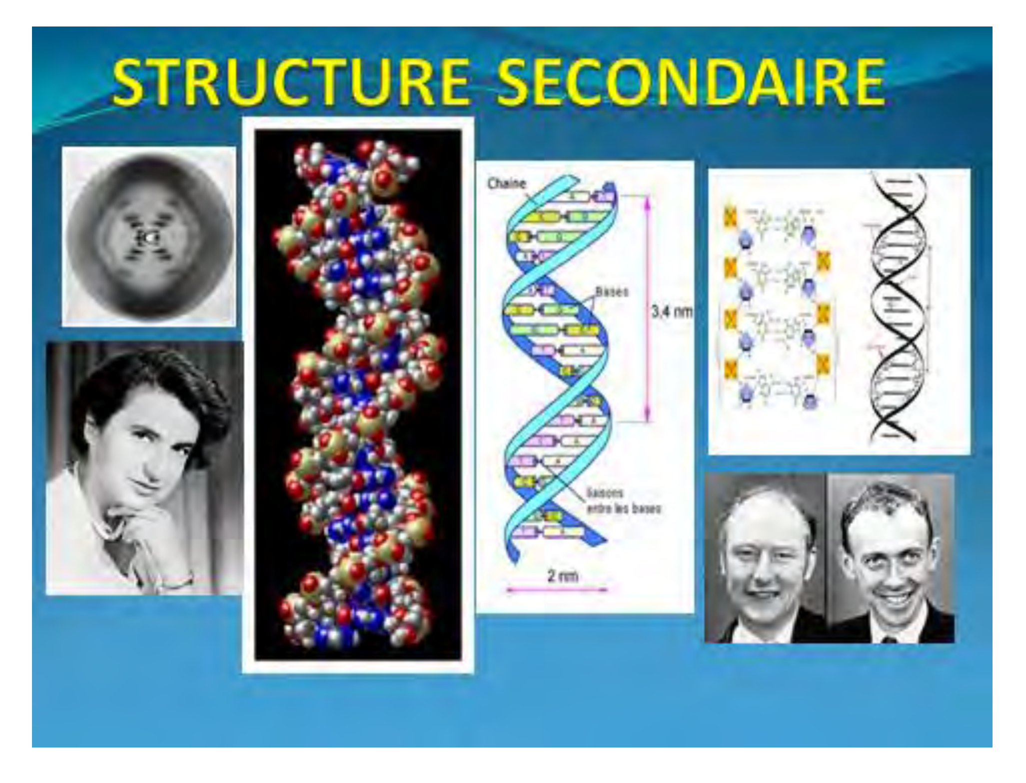


Schéma 4

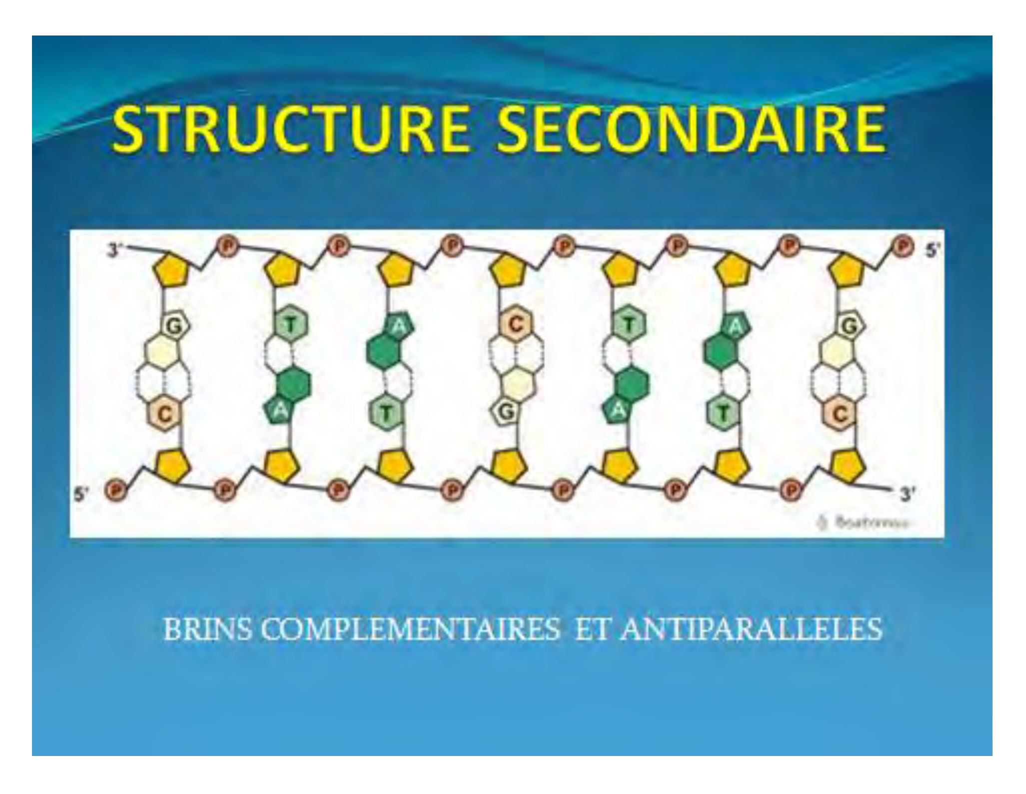


Schéma 5

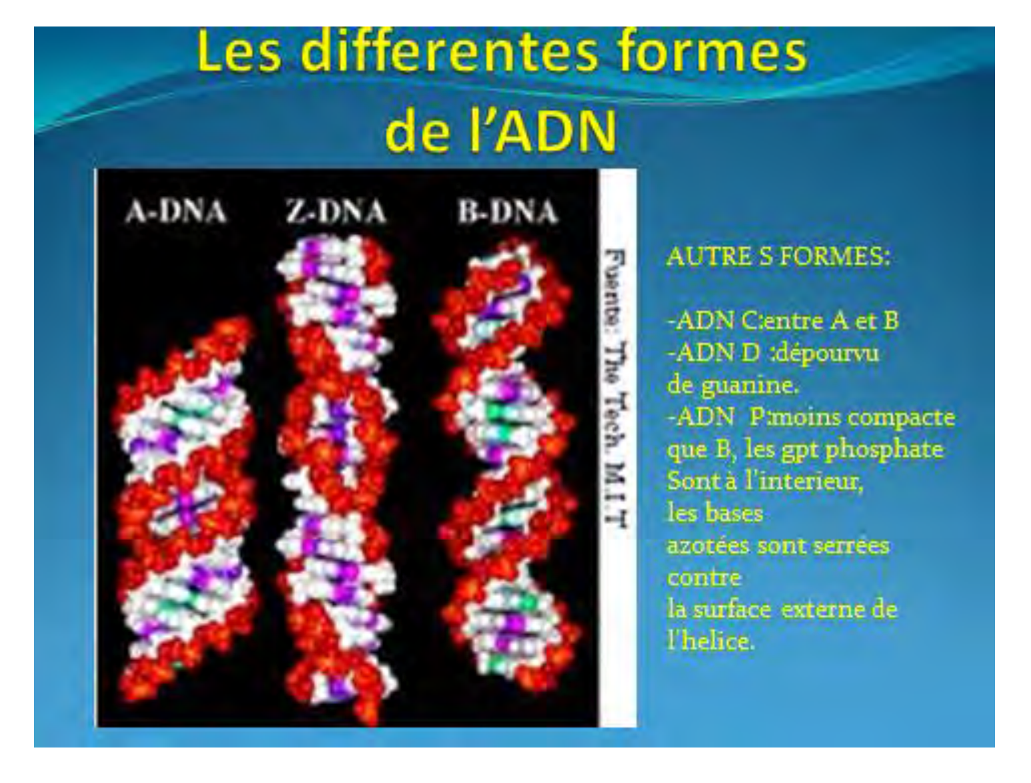


Schéma 6

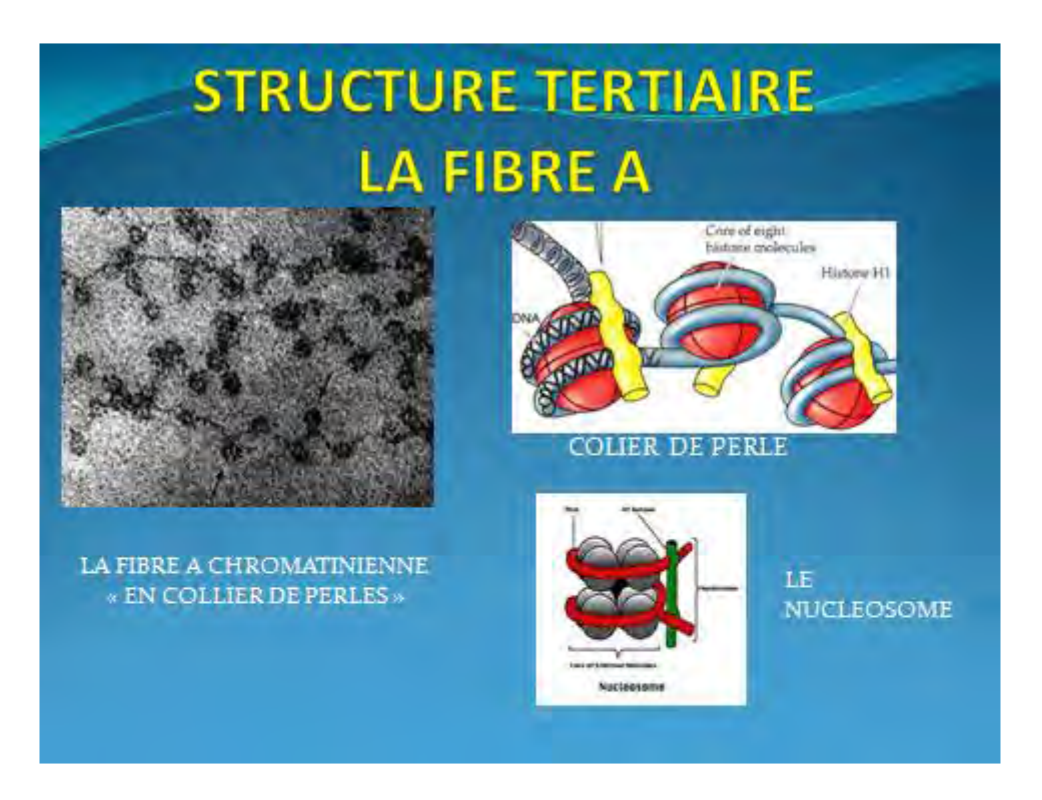


Schéma 7

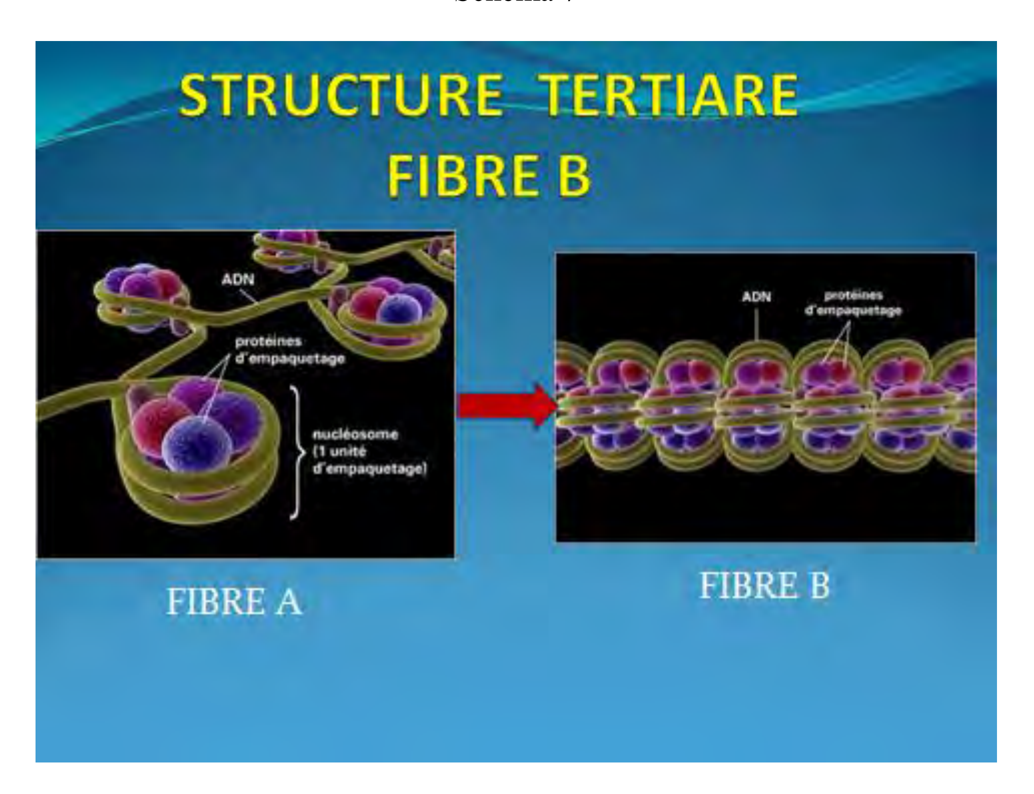


Schéma 8

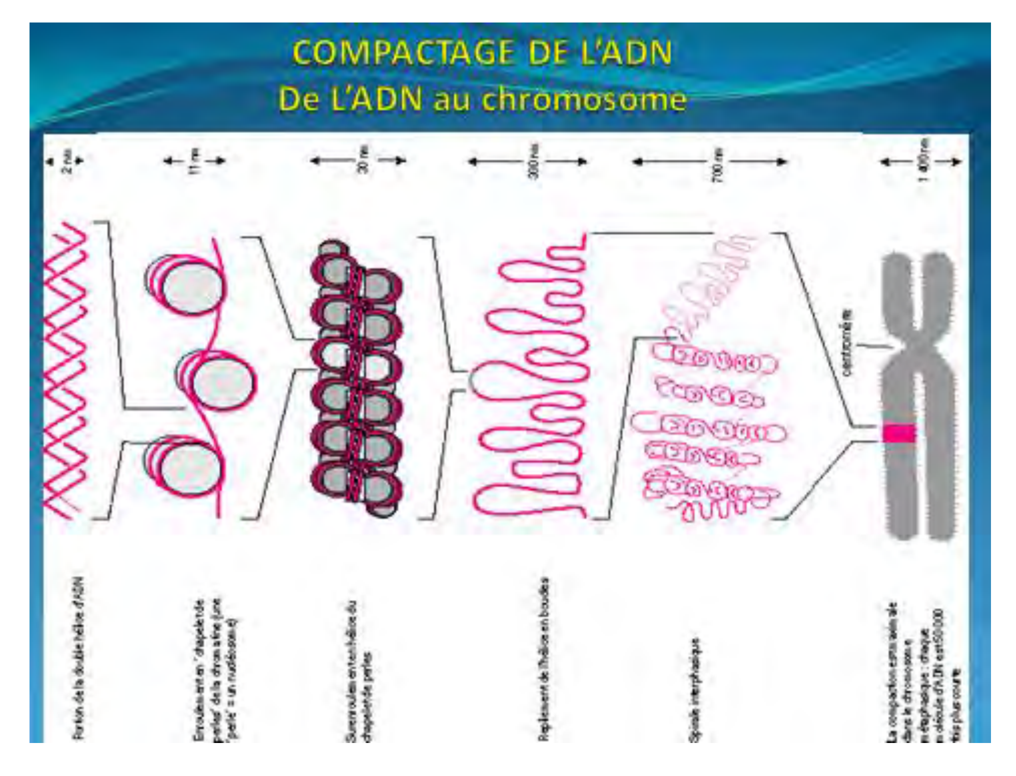


Schéma 9

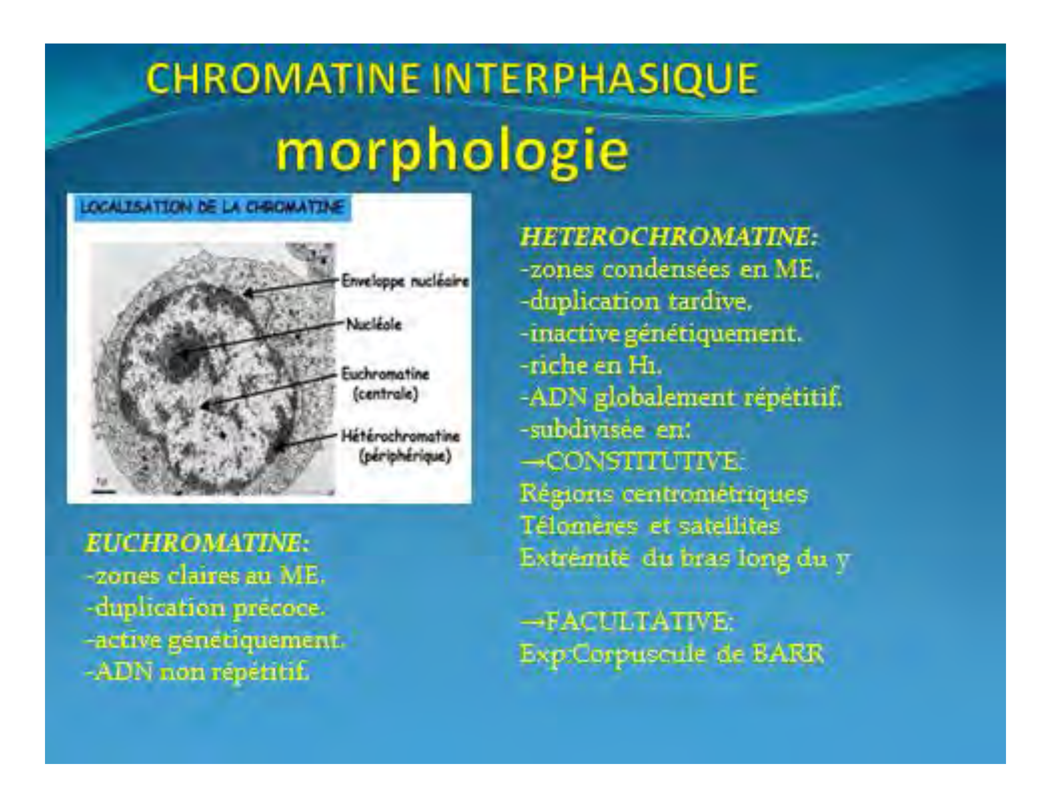


Schéma 10

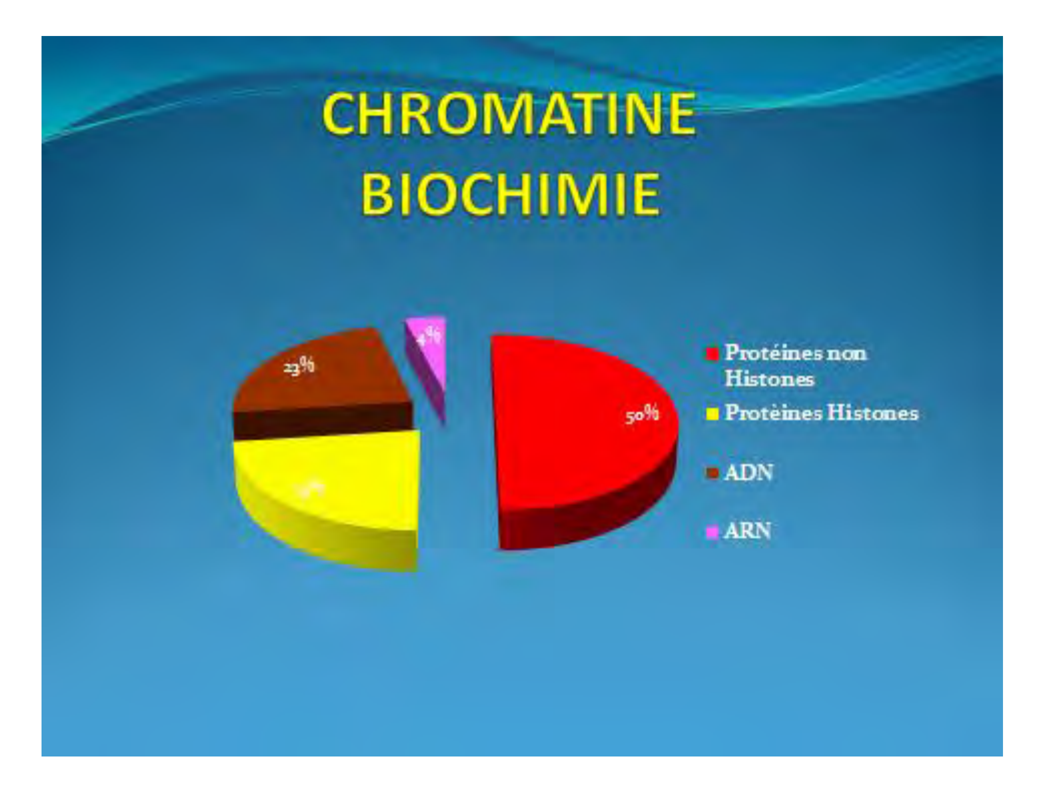


Schéma 11

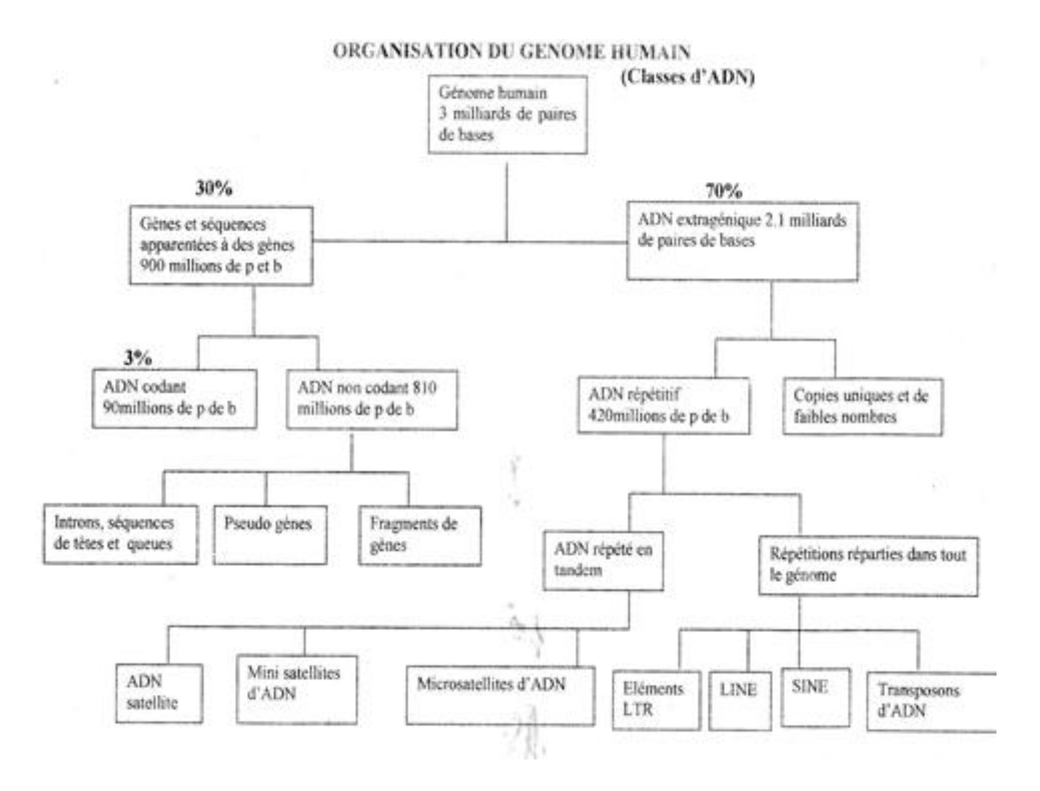


Schéma 12

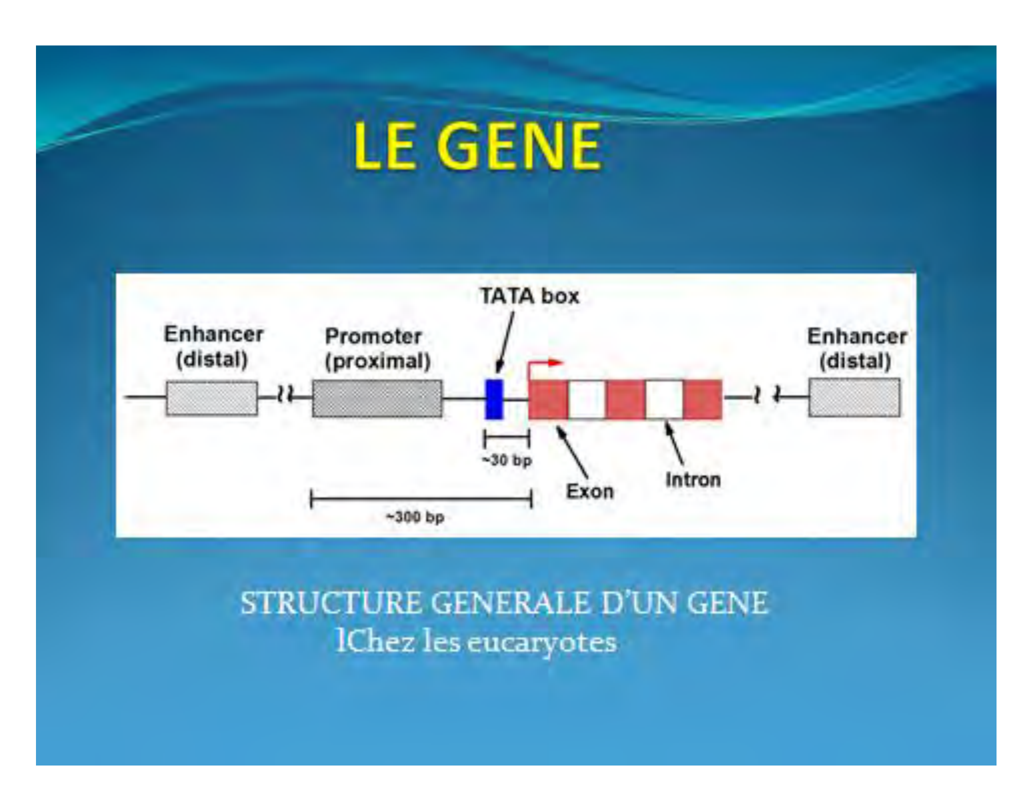

LE GENE
TATA box
Enhancer
(distal)
Promoter
(proximal)
Enhancer
(distal)
~30 bp
Exon
Intron
~300 bp
STRUCTURE GENERALE D'UN GENE
lChez les eucaryotes

Schéma 13